

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 49508 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 9/04; A61K 31/496**

(43) Date de publication :  
**31.12.2024**

---

(21) N° Dépôt :  
**49508**

(22) Date de Dépôt :  
**29.06.2018**

(30) Données de Priorité :  
**30.06.2017 US 201762527983 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/US2018/040181 29.06.2018**

(71) Demandeur(s) :

- **Amgen Inc., One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320-1799 (US)**
- **Cytokinetics, Inc., 350 Oyster Point Blvd South San Francisco CA 94080 (US)**

(72) Inventeur(s) :  
**MALIK, Fady ; HONARPOUR, Narimon**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO., TMP**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :18745732.0

---

(54) Titre : **PROCÉDÉS DE TRAITEMENT D'UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE AVEC DES ACTIVATEURS DE SARCOMÈRES CARDIAQUES**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des méthodes de traitement d'un sujet atteint d'insuffisance cardiaque, consistant à administrer au sujet une dose initiale d'un activateur de sarcomères cardiaques (CSA) pendant une durée initiale, et par la suite à administrer au sujet une dose du CSA sur la base de la concentration plasmatique du CSA du sujet à la fin de la durée initiale.

## Revendications

1. Activateur de sarcomère cardiaque (CSA) destiné à être utilisé dans une méthode de traitement d'un sujet souffrant d'insuffisance cardiaque (IC),  
5 le CSA étant l'omécantiv mécarbil (OM), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, le procédé comprenant :
- (a) l'administration au sujet d'une dose initiale de CSA pendant une période initiale, la période initiale étant  
10 d'au moins environ 1 semaine, ou d'au moins environ 2 semaines, et la dose initiale étant de 25 mg, administrée au sujet deux fois par jour ; et
- (b) ensuite, l'administration au sujet deux fois par  
15 jour
- (i) d'environ 25 mg du CSA, lorsque la concentration plasmatique de CSA du sujet mesurée ou déterminée pendant ou à la fin de la période initiale est supérieure ou égale à environ 300 ng/ml,
- 20 (ii) d'environ 37,5 mg du CSA, lorsque la concentration plasmatique de CSA du sujet mesurée ou déterminée pendant ou à la fin de la période initiale est supérieure ou égale à environ 200 ng/ml mais inférieure à 300 ng/ml, ou
- 25 (iii) d'environ 50 mg, lorsque la concentration plasmatique de CSA du sujet mesurée ou déterminée pendant ou à la fin de la période initiale est inférieure à 200 ng/ml.

2. CSA destiné à être utilisé selon la revendication 1, la période initiale étant d'au moins environ 2 semaines.
- 5 3. CSA destiné à être utilisé selon la revendication 1, la période initiale étant d'environ 1 semaine à environ 3 semaines, ou d'environ 2 semaines.
- 10 4. CSA destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes, la période initiale étant d'environ 2 semaines.
- 15 5. CSA destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes, le sujet souffrant d'insuffisance cardiaque chronique ; et/ou le sujet souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II ou III de la New York Heart Association.
- 20 6. CSA destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes, le sujet ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche d'environ 40 % ou moins ; et/ou le sujet ayant une concentration plasmatique de NT-proBNP d'au moins environ 200 pg/ml.
- 25 7. CSA destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes, la concentration plasmatique de CSA du sujet étant mesurée environ 1 semaine, environ 2 semaines ou environ 3 semaines après la première administration de la dose initiale.
- 30 8. CSA destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes, la concentration plasmatique de CSA du sujet étant mesurée environ 2 semaines après la première administration de la dose initiale.
- 35

9. CSA destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes, où
- 5 (a) la dose initiale d'OM est administrée par voie orale au sujet ; et/ou
- (b) la dose qui est ensuite administrée au sujet est administrée par voie orale au sujet.
10. CSA destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
- 10 l'OM étant le dichlorhydrate d'omécantiv mécarbils hydraté.
11. CSA destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
- 15 le procédé comprenant la détermination de la concentration plasmatique du CSA après la période initiale.
- 20 12. CSA destiné à être utilisé selon la revendication 11,
- le procédé comprenant la détermination d'une première concentration plasmatique de CSA après la période initiale et la détermination d'une deuxième concentration
- 25 plasmatique de CSA après que le sujet ait pris au moins une dose suivante de CSA.
13. Omécantiv mécarbils (OM) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci destiné à être utilisé dans une
- 30 méthode de traitement d'un sujet souffrant d'insuffisance cardiaque (IC), comprenant
- (a) l'administration au sujet d'une série de doses initiales d'omécantiv mécarbils (OM) deux fois par jour par administration orale pendant une période initiale
- 35 d'environ 4 semaines, chaque dose initiale étant d'environ 25 mg, et
- (b) l'administration au sujet d'une série suivante de doses d'OM deux fois par jour par administration orale

pendant une deuxième période qui suit la période initiale,

chaque dose suivante étant

(i) environ 25 mg, lorsque la concentration plasmatique  
5 du sujet mesurée environ 2 semaines après le début de la  
période initiale est supérieure ou égale à environ  
300 ng/ml,

(ii) environ 37,5 mg, lorsque la concentration  
10 plasmatique du sujet mesurée environ 2 semaines après le  
début de la période initiale est supérieure ou égale à  
environ 200 ng/ml mais inférieure à 300 ng/ml, ou

(iii) environ 50 mg, lorsque la concentration  
15 plasmatique du sujet mesurée environ 2 semaines après le  
début de la période initiale est inférieure à 200 ng/ml,  
éventuellement :

le procédé comprenant en outre la mesure de la  
concentration plasmatique du sujet environ 2 semaines  
après le début de la période initiale ; et/ou

la deuxième période étant d'environ 4 semaines après la  
20 période initiale.

14. OM destiné à être utilisé selon la revendication 13,  
le procédé comprenant en outre l'administration au sujet  
d'une série suivante de doses d'OM deux fois par jour par  
25 administration orale pendant une troisième période qui  
suit la deuxième période,

chaque dose suivante administrée au cours de la troisième  
période est basée sur la concentration plasmatique du  
sujet mesurée environ 6 semaines après le début de la  
30 période initiale, éventuellement :

a. lorsque la concentration plasmatique du sujet  
mesurée environ 6 semaines après le début de la période  
initiale est inférieure à 750 ng/ml, chaque dose de la  
troisième période est approximativement la même que la  
35 dose suivante de la deuxième période ;

b. lorsque la concentration plasmatique du sujet  
mesurée environ 6 semaines après le début de la période  
initiale est supérieure ou égale à environ 750 ng/ml et  
inférieure à 1 000 ng/ml et que la dose suivante

administrée au cours de la deuxième période est de 25 mg ou 37,5 mg , chaque dose de la troisième période est d'environ 25 mg ;

5 c. lorsque la concentration plasmatique du sujet mesurée environ 6 semaines après le début de la période initiale est supérieure ou égale à environ 750 ng/ml et inférieure à 1 000 ng/ml et que la dose suivante administrée au cours de la deuxième période est d'environ 50 mg, chaque dose de la troisième période est d'environ 10 37,5 mg ;

D. lorsque la concentration plasmatique du sujet mesurée environ 6 semaines après le début de la période initiale est supérieure ou égale à environ 1 000 ng/ml et que la dose suivante administrée au cours de la 15 deuxième période est d'environ 25 mg, chaque dose de la troisième période est d'environ 0 mg ; et

e. lorsque la concentration plasmatique du sujet mesurée environ 6 semaines après le début de la période initiale est supérieure ou égale à environ 1 000 ng/ml 20 et que la dose suivante administrée au cours de la deuxième période est d'environ 37,5 mg ou d'environ 50 mg, chaque dose de la troisième période est d'environ 25 mg ; et/ou

le procédé comprenant en outre la mesure de la 25 concentration plasmatique du sujet environ 6 semaines après le début de la période initiale ; et/ou la troisième période étant d'au moins ou d'environ 4 semaines après la deuxième période.